

# Nejnovější názory na adjuvantní radiační léčbu nepokročilého karcinomu prsu

Radek Zapletal<sup>1</sup>, Jiří Kubeš<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>2</sup>Proton Therapy Czech, s.r.o., Onkologická klinika 1. LF UK, Praha

Pooperační radioterapie karcinomu prsu je jednou z nejčastějších indikací léčby zářením. Cílem ozařování je snížení rizika lokální recidivy a prodloužení celkového přežití. I tato léčba prochází svým vývojem, který je podmíněn zlepšováním technických možností radioterapie, a který je zaměřen na prospěch pro pacienta. Novými směry v radioterapii karcinomu prsu jsou například hypofrakcionace, akcelerované parciální ozařování prsu (APBI), ozařování protonovým svazkem a ozařování v hlubokém nádechu.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, radioterapie, hypofrakcionace, akcelerované parciální ozařování, protonová terapie, ozařování v hlubokém nádechu.

## Latest views on adjuvant radiation treatment of early breast cancer

Postoperative radiotherapy of breast cancer is one of the most common indications of radiation therapy. The aim of irradiation is to reduce the risk of local recurrence and to prolong overall survival. Even this treatment goes through its development, which is conditioned by the improvement of the technical possibilities of radiotherapy, and which is aimed at the benefit to the patient. New directions in breast cancer radiotherapy include, for example, hypofractionation, accelerated partial breast irradiation (APBI), proton beam irradiation, and irradiation in deep respiratory breathhold.

**Key words:** breast cancer, radiotherapy, hypofractionation, partial breast irradiation, proton therapy, deep respiratory breathhold.

## Úvod

Léčba nepokročilého karcinomu prsu je proces, který se často skládá z několika léčebných modalit, a na kterém spolupracuje několik lékařských odborností. Základním pilířem úspěšné léčby je adekvátní chirurgický výkon. Velmi často je z kosmetických důvodů preferován výkon zachovávající prs, oproti ablaci prsu. Po parciálním operačním výkonu na prsu je zpravidla indikována pooperační radioterapie. V tomto případě je cílem radioterapie snížení rizika lokální a lokoregionální recidivy (tj. snížení relapsu nádoru v prsu a spádových lymfatických oblastech) a snížení rizika mortality na karcinom prsu. Podstoupením této léčby pacient sníží riziko recidivy a úmrtí na úroveň, jako kdyby byla provedena radikální mastektomie, což bylo

prokázáno několika randomizovanými studiemi (1–2).

Radioterapie karcinomu prsu je celosvětově jedna z nejčastějších indikací léčby zářením, která se používá po mnoho let. Bývá ve většině případů dobře tolerována a má malý vliv na dlouhodobou kvalitu života. I tato léčba prochází svým vývojem, který je podmíněn zlepšováním technických možností radioterapie, a který je zaměřen na prospěch pro pacienta i pro zdravotní systémy. Historicky se pro ozařování prsu používaly např. rentgenové přístroje a kobaltové ozařovače. V éře lineárních urychlovačů šel vývoj od 2D plánování po 3D plánování a eventuálně i radioterapii s modulovanou intenzitou (IMRT). Vývoj je patrný i v možnostech brachyradio-terapie.

## Indikace pooperační radioterapie

U pacientek s časným karcinomem prsu je zpravidla první proveden radikální operační výkon, který může znamenat totální nebo parciální mastektomii. Optimální je, pokud je léčebný postup probírán na multidisciplinárním indikačním týmu, kde je přítomen chirurg, onkolog, radiodiagnostik, patolog a případně i zástupci dalších odborností. Významnou roli by mělo hrát i přání pacienta a pokud je indikačním týmem navrženo více způsobů léčby, měl by s nimi být pacient seznámen.

V případech, kdy je u pacienta provedena totální mastektomie a nejsou přítomny rizikové faktory (pozitivní resekční okraje, pozitivita lymfatických uzlin), radioterapie nebývá indiková-

na. Většina pacientek časných stadií karcinomu prsu však volí z pochopitelných kosmetických důvodů parciální operační výkon s následnou radioterapií.

Některé pacientky s lokálně nebo lokoregionálně pokročilejší nádorovou chorobou mohou podstoupit před operací neoadjuvantní systémovou léčbu (chemoterapii, hormonoterapii, biologickou léčbu). V tomto případě je jako indikační kritérium rozsahu radioterapie uvažován maximální rozsah nádorové choroby. Např. u pacientek se vstupním postižením spádových uzlin (dle klinického vyšetření a zobrazovacích metod), u kterých dojde po neoadjuvantní systémové léčbě ke kompletní patologické remisi v uzlinách, je indikace k ozáření a spádových lymfatických oblastí.

Pokud je histologicky zjištěn pouze karcinom in situ, může být pooperační radioterapie rovněž indikována. Radioterapie je zvažována při přítomnosti duktálního karcinomu in situ (DCIS). U pacientek s duktálním in situ karcinomem prsu (DCIS) po radikální excizi, ozáření celého prsu snižuje riziko recidivy v prsu zhruba na polovinu (3), ale nemá vliv na přežití a na dobu do vzniku metastatického onemocnění. Naproti tomu u lobulárního karcinomu in situ nebývá radioterapie standardně indikována. Při přítomnosti invazivního karcinomu prsu a částečném operačním zákroku na prsu bývá radioterapie indikována v naprosté většině případů.

Při adjuvantní radioterapii po parciálním výkonu je cílovým objemem celá tkáň prsu na postižené straně, případně spádová lymfatika. Radioterapie je obvykle aplikována normofrakcionovaně, tj. 5 dnů v týdnu dávkou 2,0 Gy. Dle Národních radiologických standardů je stále ještě akceptovatelné ozáření na kobaltovém ozařovači, tato indikace by však měla být zvažována, zejména s ohledem na anatomii a velikost prsů.

Při ozařování celého prsu, event. i spádových lymfatik se zpravidla aplikuje 50 Gy ve 25 frakcích, 5x týdně, tzn. normofrakcionovanou radioterapií. U pacientek s vyšším rizikem rekurence nádorového onemocnění se následně aplikuje „boost“ na oblast lůžka primárního nádoru, nejčastěji se užívá 10–16 Gy v 5–8 frakcích. Toto vyšší riziko rekurence představuje nižší věk nemocných, vyšší grade tumoru, angioinvasi či lymfangioinvasi, negativita hormonálních receptorů, nedostatečné resekcí okraje. Alternativou boostu zevní radioterapií

je jeho provedení pomocí brachyterapie. To je výhodné zejména při centrálním uložení lůžka tumoru nebo u pacientek s objemnějšími prsy a uložení lůžka tumoru v hloubce. Technika brachyterapie není vhodná, pokud by cílový objem byl v blízkosti žebířů nebo kůže, vzdálenost od těchto orgánů by měla být minimálně 1–2 cm. V případě užití brachyterapie je možné zvolit frakcionační režim např. 4 × 3 Gy nebo 1 × 10 Gy.

## Toxicita radioterapie karcinomu prsu

Akutní toxicita radioterapie karcinomu prsu je obvykle nízká a je omezena obvykle na kožní reakci s poměrně rychlým zhojením. Vzhledem k dobré prognóze mnoha pacientek a jejich dlouhé očekávané době přežití jsou tedy zásadní pozdní nežádoucí účinky radioterapie. Mezi tyto patří fibróza měkkých tkání, kardiotoxicita, pneumotoxicita a indukce sekundárních malignit. Obecně platí, že při hodnocení jakékoliv dlouhodobé toxicity je třeba mít na paměti, že ozařovací technika používaná v době léčby hodnocených pacientů, se může lišit od současných technických možností.

## Kardiotoxicita

Onemocnění srdce indukované ozářením (RIHD – radiation induced heart disease) je jedním z nejzávažnějších a nejlépe doložených velkých pozdních účinků radioterapie. Manifestuje se jako akcelerovaná ateroskleróza srdečních tepen, perikardiální a myokardiální fibróza, poruchy vedení rytmu a postižení srdečních chlopní. Postižení má progresivní charakter a je prokázaná závislost na dávce a objemu. Patofyziologie RIHD je zatím nejasná a hlavní role se přičítá dysfunkci endotelu s následným profibrotickým a prozánětlivým stavem, který po akutní fázi predisponuje cévy k ateroskleróze a stenózám. Darby et al. (4) demonstrovali lineární korelát mezi střední dávkou radioterapie na srdce a postižením ischemickou nemocí srdce na velkém souboru pacientek léčených konvenční radioterapií pro karcinom prsu. Riziko v této analýze rostlo o 7,4 % s každým zvýšením střední dávky na srdce o 1 Gy.

Kardiotoxicita nízkých dávek záření v horizontu desítek let je dobře dokumentována v literatuře a můžeme se opřít o poznatky získané z analýzy nemocných s maligními lymfomy.

U této skupiny nemocných se jedná zejména o chlopenní vady, kardiomyopatie, poruchy převodního systému a perikardiální abnormality. Jak prokázali Schellong a kol. (5) na souboru 1 132 nemocných léčených v dětství radioterapií pro Hodgkinův lymfom, byla pro dávku 36 Gy na mediastinum kumulativní incidence RIHD 21 %, s jasnou závislostí na aplikované dávce záření (pouze 3 % incidence pro neozařované nemocné). Asymptomatická regurgitace aortální chlopně byla pozorována echokardiograficky u pacientů léčených v minulosti pro Hodgkinův lymfom radioterapií mediastina u 60 % nemocných a středně těžká až těžká vada byla prokázána u 15 % nemocných (6). Zvýšené riziko kardiaskulárních potíží bylo prokázáno i u dospělých nemocných. Hull a kol. prokázali na souboru 415 nemocných léčených pro Hodgkinův lymfom při mediánu sledování 11,2 let 8,42násobně vyšší riziko vzniku chlopenních vad (7). Toto riziko korelovalo pouze s použitím radioterapeutické techniky dodávající vyšší dávku na srdce.

V léčbě karcinomu prsu se takto vysoké dávky aplikují pouze na oblast srdečního hrotu. Proto se nejzávažnější pozdní efekty radioterapie vyskytují právě v této oblasti, konkrétně se jedná o stenózy levé přední sestupné koronární arterie (8). Tuto skutečnost potvrdila recentní metaanalýza prokazující po radioterapii levostranného karcinomu prsu poměr rizika 1,29 (95 % CI 1,13–1,48) pro vznik ischemické choroby srdeční a 1,38 (95 % CI 1,08–1,37) pro úmrtí z kardiálních příčin, ve srovnání s populací žen ozařovaných pro pravostranný karcinom prsu (9).

Kardiotoxicita u nízkých dávek ionizujícího záření je nesporná a k jejímu rozvoji přispívají další modalitativy používané v léčbě karcinomu prsu, jako jsou antracykliny či trastuzumab. V současnosti neexistuje žádná jiná možnost jak zabránit jejímu vzniku, kromě redukce dávky na srdce v průběhu radioterapie na nejnižší možnou míru, zejména u mladých nemocných s vysokou šancí na vyléčení.

## Plicní toxicita

O velmi pozdní toxicitě radioterapie na plicní tkáň u karcinomu prsu je publikováno minimum dat. Extrapolací zkušeností z jiných diagnóz s dlouhou dobou přežívání po radioterapii lze předpokládat, že ozáření významnějšího objemu plic je spojeno s rozvojem plicní fibrózy, která potencuje kardiotoxicitu a může být spojena

s recidivujícími pneumoniemi a chronickým kašlem. U valné většiny nemocných s karcinomem prsu se patrně nebude jednat o zásadní pozdní nežádoucí účinek.

## Sekundární malignity

Sekundární malignity jsou velmi pozdním následkem radioterapie. Kirova et al. (10) retrospektivně zkoumali 16 705 pacientů s nemetastatickým karcinomem prsu léčených v letech 1981–1997; z tohoto počtu byla adjuvantní radioterapie aplikována u 13 472 pacientů a neaplikována u 3 233 pacientů. Při mediánu sledování 10,5 roku byla diagnostikována sekundární malignita u 709 pacientů (113 ve skupině neozařovaných a 596 ve skupině ozařovaných). Ve skupině ozařovaných byl signifikantně vyšší výskyt sarkomů a karcinomů plic ( $p = 0,02$ ), záření nevedlo k vyššímu výskytu jiných malignit.

Je pravděpodobné, že ne všechny sekundární zhoubné nádory jsou indukované léčbou ionizujícím zářením – část může odrážet vrozenou či získanou vyšší citlivost ke vzniku malignity. Část však je nepochybně indukována radioterapií. Vzhledem ke stochastickému charakteru účinků ionizujícího záření při indukci nádorů je nejrozsudnější cestou, jak jejich vzniku zabránit, minimalizace dávek záření, a to nejen na kritické orgány, ale též integrálních dávek. Zde vyvstává otázka dlouhodobých efektů moderních technik fotonové terapie, které redukuje dávky na kritické orgány za cenu významného zvýšení integrální zátěže nízkými dávkami (11).

## Další faktory ovlivňující vývoj

Radioterapie je, minimálně v oblasti ČR, v adjuvantní indikaci aplikována nejčastěji normofrakcionovaným režimem, tedy v celkové době 5–6,5 týdne, s denními návštěvami radioterapeutického pracoviště. Jedná se o léčbu časově náročnou, negativně ovlivňující sociální aktivity pacienta, s významným zatížením kapacity radioterapeutických pracovišť. Vývoj se tedy ubírá směrem ke zkracování léčby na přijatelnější úroveň. Zároveň se jedná o adjuvantní léčbu, která má svou akutní i pozdní toxicitu. Cílem vývoje radioterapie karcinomu prsu je tedy snaha snížit rizika akutních a pozdních nežádoucích účinků (zejména kardiotoxicity a výskytu sekundárních malignit) a/nebo snaha zkrátit celkovou dobu léčby. V následujícím textu bude zmíněna hypofrakcionace, akcelerovaná parciální

ozařování prsu a protonová terapie. Dále využití synchronizace dechového cyklu s radioterapií karcinomu prsu, což má význam zejména pro snížení kardiotoxicity.

## Hypofrakcionační ozařování celého prsu (Hypofractionated whole breast irradiation – HF-WBI)

Čtyři randomizované klinické studie se zabývaly hypofrakcionací u ozařování celého prsu: studie Royal Marsden Hospital / Gloucestershire Oncology Center (RMH/GOC) se 1 410 pacienty, studie START A s 2 236 pacienty, START B s 2 215 pacienty a Kanadská studie s 1 234 pacienty (12–17). Všechny studie pracovaly s pacienty stadií T1–3 a N0–1. Většina pacientů byla starší 50 let a někteří byli léčeni i chemoterapií. Na rozdíl od ostatních třech studií, v Kanadské studii nebylo prováděno ozařování regionálních lymfatických uzlin a boost na lůžko tumoru. V této studii byli pacienti striktně pT1–2 pN0.

Radiobiologické zdůvodnění hypofrakcionace je založeno na předpokladu, že pokud je poměr  $\alpha/\beta$  tumoru podobný jako poměr  $\alpha/\beta$  normálních tkání, vyšší dávka na frakci může být efektivnější a bez výraznějšího negativního vlivu na zdravou prsní tkáň.

Pilotní studie RMH/GOC porovnávala standardní režim 50 Gy / 25 frakcí / 5 týdnů a dvě frakcionační schémata 39 Gy / 13 frakcí a 42,9 Gy / 13 frakcí / 5 týdnů. Po sledování v délce minimálně 9,7 roku nebyly změny ve vzhledu prsu patrné v 39,6 % (50 Gy / 25 fr.), 30,3 % (39 Gy / 13 fr.) a 45,7 % případů (42,9 Gy / 13 fr.). Stejnostranný relaps karcinomu prsu byl pozorován ve 12,1 %, 14,8 % a 9,6 % případů. Na základě této studie byl poměr  $\alpha/\beta$  pro karcinom prsu odhadnut na 4,0 Gy, což je podobné pozdně reagujícím zdravým tkáním (13).

Studie START A srovnávala 39 Gy / 13 frakcí a 41,6 Gy / 13 frakcí / 5 týdnů se standardní frakcionací. Je tedy zřejmé, že pokud bylo ve studiích RMH/GOC a START A aplikováno 13 frakcí / 5 týdnů, nebyla radioterapie prováděna každý den. Při desetiletém poléčebném sledování u studie START A nebyly shledány signifikantní rozdíly mezi jednotlivými rameny v délce přežití bez nemoci a v celkovém přežití. Byl zjištěno, že u pacientek s 39 Gy byly signifikantně méně časté indurace, teleangiektázie a otok prsu, ve srovnání s ramenem s 50 Gy (16).

U studie START B bylo aplikováno 40 Gy / 15 frakcí / 3 týdny ve srovnání s normofrakcionací 50 Gy / 25 frakcí / 5 týdnů. Mezi oběma rameny nebyl rozdíl v lokoregionální kontrole tumoru. V hypofrakcionačním rameni bylo signifikantně méně svrštění prsu, teleangiektázií a otoku prsu (16).

Poslední Kanadská studie srovnávala 42,5 Gy / 16 frakcí / 3,2 týdne s normofrakcionací. V desetiletém sledování nebyl rozdíl v kumulativní lokální kontrole. Lokální relaps se vyskytl v 6,7 % u normofrakcionace a v 6,2 % u hypofrakcionace. Výborný kosmetický výsledek léčby byl u 71,3 % pacientů s normofrakcionací a u 69,8 % pacientů s hypofrakcionací, bez statistické významnosti (17).

Na základě těchto čtyř studií byla vytvořena v roce 2011 doporučení ASTRO (American Society for Radiation Oncology) k aplikaci hypofrakcionace (18). Jedná se o pacientky starší 50 let, stadia T1–2N0, bez aplikace chemoterapie a s dávkou na centrálním paprsku 93–107 %. Doporučená frakcionační schémata jsou 42,5 Gy / 16 frakcí jako v Kanadské studii, 41,6 Gy / 13 frakcí / 5 týdnů jako ve studii START A a 40 Gy / 15 frakcí / 3 týdny jako ve studii START B. Režimy použité ve studii RMH/GOC nebyly doporučeny, protože rameno s 42,9 Gy mělo excesivní toxicitu a rameno 39 Gy vykazovalo vyšší riziko ipsilaterálního relapsu tumoru.

## Akcelerovaná parciální radioterapie prsu (Accelerated partial breast irradiation, APBI)

Akcelerovaná parciální radioterapie je postup, při kterém se ozařuje pouze „lůžko“ po lumpektomii s 1–2 cm lemem. Je možné ji aplikovat pro selektované pacientky s časným karcinomem prsu. Smyslem je zkrácení celkové doby léčby a zároveň zmenšení ozařovaného objemu s cílem snížit toxicitu záření. Nejčastějším místem lokální recidivy je oblast, kde je nádor původně – v „lůžku“ tumoru. Zmenšení ozařovaného objemu pouze na nejrizikovější část prsu umožňuje dále aplikaci vyšší dávky na frakci. Zároveň je uskutečnitelné snížení dávek na zdravé tkáně a kritické orgány, například kůži, plíce, srdce, žebra, plexus brachialis nebo jícen. V neposlední řadě kratší celková doba léčby může mít vliv na spolupráci a kvalitu života pacientů, počet jejich návštěv lékaře a dojíždění k léčbě. Může zkrátit i čekací dobu od operace k zahájení radioterapie. Zásadní ale je otázka efektivity léčby.

Dle doporučení ASTRO z r. 2016 (19) by APBI mohla být zvažována u pacientek ve věku 50 let a více, s invazivním duktálním karcinomem, velikosti tumoru  $\leq 2$  cm ( $=T1$ ), s negativními resekčními okraji  $\geq 2$  mm, bez lymfovaskulární invaze, ER pozitivní, BRCA negativní. Nebo u pacientek, které mají nízký nebo střední grading, DCIS detekovatelný zobrazovacím vyšetřením velikosti  $\leq 2,5$  cm a negativní resekční okraje  $\geq 3$  mm. Zpravidla je aplikována dávka 34 Gy v 10 frakcích dvakrát denně, s brachyterapií; nebo 38,5 Gy v 10 frakcích dvakrát denně, se zevním boostem fotony. Jsou zkoumány i jiné frakcionační režimy.

Akcelerovaná parciální radioterapie prsu je možná několika technickými způsoby. Lze použít intraoperační radioterapii (IORT) – gama zářením, fotony nebo elektrony; zevní radioterapii (3D konformní radioterapii nebo radioterapii s modulovanou intenzitou (záření fotony nebo protony) nebo stereotaktické ozáření; nebo brachyterapii (intersticiální nebo intrakavitární).

Z hlediska kardiotoxicity prokázalo několik studií benefit snížení dávek na srdce při APBI. Např. studie Wu et al. (20), porovnávající APBI s užitím IMRT, a ozáření celého prsu technikou Field-in-field IMRT, uvádí snížení střední dávky na srdce z 3,17 Gy na 0,8 Gy ( $p = 0,002$ ) a V5 Gy z 8,75 % na 4,94 % ( $p = 0,041$ ) ve prospěch APBI. Studie Gale a kol. (19), která porovnávala APBI (3D CRT) a ozáření celého prsu (3D CRT), udává signifikantní zlepšení parametrů V2.5, V5 a V10 pro APBI v případech, kdy bylo „lůžko“ tumoru lokalizováno laterálně, ale ne, pokud bylo mediálně. Parametr V20 Gy byl však nižší pro APBI i v případech mediální lokalizace nádoru. Několik studií prokázalo efektivitu APBI týkající se lokální kontroly onemocnění a kosmetických vlivů na ozařovaný prs (22–24). Některé studie dále srovnávaly APBI se standardním ozářením celého prsu.

Metaanalýza 8 653 pacientů z osmi randomizovaných studií (25–32) ukázala nízké, ale signifikantně vyšší riziko lokálního relapsu u APBI ve srovnání s ozářením celého prsu. Doba poléčebného sledování byla v délce 4–10 let, většina pacientek měla tumor T1-T2 a N0 status. U pěti studií byla použita zevní radioterapie, u dvou IORT a u jedné brachyterapie. Nebyly shledány rozdíly v riziku relapsu ve spádových lymfatických uzlinách, v riziku systémového relapsu, v celkovém přežití a mortalitě související s karcinomem prsu. Kožní toxicita radioterapie

byla nižší ve skupině s APBI, na druhou stranu u APBI byl vyšší výskyt seromu nebo nekrózy tků. Nicméně jak u APBI, tak u radioterapie s ozářením celého levého prsu, byl relativní výskyt závažné toxicity velmi vzácný. Podobné to bylo s kosmetickým vlivem záření, celkově se jednalo o velmi dobré výsledky lehce favorizující někdy APBI, jindy zase standardní ozáření celého prsu.

Starší metaanalýza 1 140 pacientů ze tří studií (33) ukázala podobné výsledky – vyšší riziko lokálního relapsu, žádné signifikantní rozdíly v riziku supraklavikulárního relapsu, vzdálených metastáz a smrti.

Další metaanalýza z roku 2013 analyzovala 919 pacientů ze čtyř randomizovaných studií (34). Neshledala žádný rozdíl v pětiletém a osmiletém celkovém přežití, výsledky desetiletého celkového přežití podporovaly APBI, avšak pouze v jedné studii. Nebyl rozdíl v pětiletém přežití bez lokálního relapsu, v přežití souvisejícím s karcinomem prsu, v přežití bez nádoru, riziku kontralaterálního karcinomu prsu a ve výskytu vzdálených metastáz. Autoři ale zároveň upozorňují, že výsledky této metaanalýzy mají být interpretovány s opatrností.

## Protonová radioterapie

Protonová radioterapie splňuje požadavek na redukci dávek na oba kritické orgány (srdce a plíce) zároveň, spolu s významnou redukcí integrální dávky snižující riziko indukce sekundárních malignit.

## Dozimetrické srovnání

Holandská komparativní plánovací studie srovnávala u 20 pacientek 4 dozimetrické plány – IMPT versus IMRT v řízeném nádechu a poté při normálním volném dýchání. Minimálně 97 % cílového objemu muselo být pokryto minimálně 95 % dávkou a analyzované parametry jako Dmean, Dmax a V5–30 byly hodnoceny s ohledem na tzv. LAD (left anterior descending coronary artery), která má díky své lokalizaci největší podíl na vývoji vzniku aterosklerózy po levostranné radioterapii pro karcinom prsu. Výsledky ukázaly statisticky

významné snížení dávky u IMPT na srdce i LAD jak při technice řízeného nádechu, tak při volném dýchání (35). Lepší dávkovou distribuci protonové RT prokázaly i dozimetrické studie provedené pro APBI (accelerated partial breast irradiation) (36). V dozimetrickém srovnání dosahuje protonová radioterapie významně lepších dávkových distribucí v oblasti levé přední sestupné koronární arterie (37).

Dozimetrické výsledky a časné léčebné výsledky byly publikovány v literatuře. Například Shannon et al. hodnotili dávky na jednotlivé kritické orgány, včetně koronárních arterií. U levostranně ozařovaného prsu byla průměrná dávka (Dmean) na srdce 0,44 Gy (0,1–1,2 Gy) a průměrný objem srdce, který dostal dávku 20 Gy (V20) 0,01 % (0–2,4 %). Střední dávka na plíce byla 6 Gy (2,4–10,1 Gy) a dávka 20 Gy (V20) byla aplikována v průměru na 12,7 % (4,4–22,1 %) objemu plic (38). Verma et al. publikovali časné výsledky v protonové radioterapii pro lokálně pokročilý karcinom prsu s nutností ozáření spádových uzlin, včetně případného ozáření vnitřních mammárních uzlin (39). Autoři popisují použité techniky protonové radioterapie a léčebné výsledky na souboru 91 nemocných.

Protonová radioterapie, zejména při použití techniky PBS, má určitá úskalí. Prvním z nich je pohyb prsu při dýchání, který může vést k tzv. interplay efektu se skenovaným svazkem a následnému vzniku dávkové nehomogenity. Proto je vhodné radioterapii technikou PBS provádět v řízeném nádechu nebo respiratory gatingu, případně v kombinaci s opakovaným ozáření jednotlivých vrstev během jedné frakce (tzv. repainting). Vzhledem k větší náchylnosti PBS k případným chybám nastavení je též vhodné kombinovat různé přístupy ověření správné polohy pacientky před každým ozářením.

## Ozařování v hlubokém nádechu

Snížení dávky na srdeční hrot lze dosáhnout též prováděním radioterapie v hlubokém nádechu (deep respiratory breathhold, DIBH). Je nutný nácvik dýchání před zahájením vlastního plánování a léčby. Nezbytným předpokladem

**Tab. 1.** Srovnání dávek na srdce při volném dýchání a při radioterapii v hlubokém nádechu (DIBH)

Autor	Dávka na srdce při volném dýchání (Dmean, Gy)	Dávka na srdce při DIBH (Dmean, Gy)	% snížení
Nissen et al. (40)	5,2 (1,6–6,6)	2,7 (0,8–6,2)	48,1 %
Hayden et al. (41)	6,9	4,0	42,4 %
Swanson et al. (42)	4,2	2,5	40,5 %
Hjelstuen et al. (43)	6,2 (2,5–14,4)	3,1 (1,8–9,7)	50,0 %



je spolupráce motivovaného pacienta a jeho schopnost zadržet dech v nádechu po určité době. Při hlubokém nádechu dojde k oddálení hrotu srdečního od stěny hrudní s následnou redukcí dávky na srdce. Tato redukce dávek je významná, byla publikována řada prací srovnávajících střední dávku na srdce, jak je uvedeno v tabulce 1.

K ozařování v řízeném nádechu je možno použít řadu technologií, obvykle založených na spirometrii a definování míry hlubokého nádechu, který pacient kontroluje vizuálně. Většina technologií je propojena automaticky se spuštěním ozařování, i když lze využít též manuálního spouštění obsluhou urychlovače.

Ozařování v DIBH vyžaduje spolupráci pacienta a není možné u všech případů, zejména u starších nemocných a nemocných s respirační či kardiální insuficiencí. Určitou nevýhodou je prodloužení doby každé frakce snížením kapacity urychlovače. Vzhledem k míře redukce kardiální zátěže a jednoduchosti metody by však měla být zvážena u žen s levostranným postižením.

Radioterapie v hlubokém nádechu je aktuální zejména v důsledku nově vyvstávající otázky

radioterapie vnitřních mamárních uzlin. Tento přístup zásadním způsobem zvyšuje kardiální dávky, obvykle na neakceptovatelné úrovni, a DIBH má potenciál alespoň částečně tuto zátěž redukovat. Ač je radioterapie vnitřních mamárních uzlin dlouhodobě kontroverzní, byly v poslední době publikovány dvě klíčové publikace hodnotící toto téma. MA20 trial zahrnil 1832 žen s 1–3 pozitivními uzlinami nebo vysoce rizikovým karcinomem s negativními uzlinami do dvou ramen: ozaření prsu nebo ozaření prsu s regionálními lymfatickými uzlinami, včetně vnitřních mamárních uzlin. Přežití bez lokální recidivy, přežití bez nemoci a přežití bez metastáz bylo lepší v rameni s ozařením uzlin (43). EORTC 22 922 studie měla podobné výsledky. Tato studie randomizovala 4 004 pacientek s nádory v mediální části prsu nebo s pozitivními uzlinami k radioterapii na prs nebo stěnu hrudní s nebo bez zahrnutí vnitřních mamárních a mediálních supraklavikulárních uzlin. Při mediánu doby sledování 10,9 roku byl prokázán benefit pro přežití bez nemoci a mortalita na karcinom prsu (45). Je pravděpodobné, že při selekci pacientek s více rizikovými kar-

cinomy by mohl být benefit ještě vyšší. Právě pacientky s levostranným postižením a nutností ozaření vnitřních mamárních uzlin mohou být adeptkami pro využití některého z moderních postupů, jako je radioterapie v hlubokém nádechu nebo protonová radioterapie.

## Závěr

Trendy v radioterapii karcinom prsu směřují jasně k redukcí pozdní kardiotoxicity a ke zkrácení léčby tak, aby byla pro pacientky přijatelnější. Redukce toxicity je založena na redukcí dávkové zátěže na srdce, která lineárně koreluje s indukci kardiální toxicity (4). Tuto redukci zátěže umožňuje jak APBI (redukcí dávky na srdce o přibližně 60%), tak DIBH (redukcí dávky na srdce o přibližně 50%), tak protonová radioterapie (redukcí dávky na srdce o přibližně 90%). Zkrácení celkové doby řeší APBI nebo akcelerované režimy. Specifickou otázkou jsou sekundární malignity, zejména kontralaterálního prsu a plic, které mohou být indukovány i velmi nízkými dávkami záření.

*Podpořeno MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN, 0064190*

## LITERATURA

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–1241.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–1232.
3. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011 Mar 16; 103(6): 478–488.
4. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–998.
5. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 1; 55(6): 1145–1152.
6. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 750–751.
7. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003 Dec 3; 290(21): 2831–2837.
8. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 380–386.
9. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 21; 6(5). doi: 10.1161/JAHA.117.005633.
10. Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y, et al. Risk of second

- malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review. *Int J of Radiation Oncol Biol Phys*. 2007 Jun 1; 68(2): 359–63.
11. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al. Dose to the contralateral breast from RT and risk of second primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1021–1030.
12. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75: 9–17.
13. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 467–471.
14. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331–341.
15. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
16. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–1094.
17. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
18. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J of Radiation Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1; 81(1): 59–68. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.042. Epub 2010 Jul 16.

19. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017 Mar – Apr; 7(2): 73–79.
20. Wu S, He Z, Guo J, et al. Dosimetric comparison of normal structures associated with accelerated partial breast irradiation and whole breast irradiation delivered by intensity modulated radiotherapy for early breast cancer after breast conserving surgery. *Clin Transl Oncol* 2014; 16(1): 69–76.
21. Gale AA, Jain AK, Vallow LA, et al. Cardiac dose evaluation for 3Dimensional conformal partial breast irradiation compared with whole breast irradiation. *J Appl Clin Med Phys* 2009; 10(1): 2868.
22. Barry M, Ho A, Morrow M. The evolving role of partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2534–2540.
23. Khan AJ, Dale RG, Arthur DW, et al. Ultrashort courses of adjuvant breast radiotherapy: wave of the future or a fool's errand? *Cancer* 2012; 118: 1962–1970.
24. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, et al. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 90: 1–13.
25. Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, et al. A randomised study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 618–622.
26. Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 509–515.
27. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensio-

nal conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4038–4045.

28. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013; 108: 197–202.

29. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, et al. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5: 278–283.

30. Rodriguez N, Sanz X, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 1051–1057.

31. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603–613.

32. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269–1277.

33. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2010; 16: 245–251.

34. Ye XP, Bao S, Guo LY, et al. Accelerated partial breast irradiation for breast cancer: a meta-analysis. *Transl Oncol* 2013; 6: 619–627.

35. Mast ME, Vredevelde EJ, Credoe HM, et al. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients, *Springer Breast Cancer Res Treat* 2014; 148: 33–39.

36. Wang X, Amos RA, Zhang X, et al. External-Beam Accelerated Partial Breast Irradiation Using Multiple Proton Beam Configurations, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011; 80(5): 1464–1472.

37. Lin LL, Vennarini S, Dimofte A, et al. Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer *Acta Oncol.* 2015 Jul; 54(7): 1032–1039.

38. MacDonald SM, Patel SA, Hickey S, et al. Proton Therapy for Breast Cancer After Mastectomy: Early Outcomes of a Prospective Clinical Trial, *Int.J of Radiation Oncol Biol Phys.* 2013; 86(3): 484–490.

39. Verma V, Iftakaruddin Z, Badar N, et al. Proton beam radiotherapy as part of comprehensive regional nodal irradiation for locally advanced breast cancer. *Radiotherapy and*

*Oncology* 2017; 123: 294–298.

40. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2013; 106: 28–32.

41. Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012; 56: 464–472.

42. Swanson T, Grills IS, Ye H, et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2013; 36: 24–30.

43. Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Vikstrom J, et al. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol.* 2012; 51: 333–344.

44. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307–316.

45. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317–327.